Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität
Hamburg
Direktor: Professor Dr. Keeser

Über die Beeinflussung der Histaminase durch Arzneimittel und Gifte

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

MARGARETE TREPTAU
Zahnärztin aus Pillau

Hamburg 1938

Berichterstatter: Professor Dr. K e e s e r

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstraße 16

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548128_0056

Histaminase findet sich reichlich in frischer Rinderniere und im Lungengewebe; besonders stark ist sie im Lungengewebe von Hühnern enthalten. Ferner findet man sie in stärkster Konzentration in der Darmschleimhaut. Sie kommt in wechselnder Menge bei den meisten Säugetieren vor, am reichlichsten beim Schwein. In der Niere von Ratten, Meerschweinchen und Hühnern fehlt sie (1).

Durch Extraktion von Nierentrockenpulver mit Phosphatpuffer von $p_H = 7{,}2$ oder mit Natriumoxalat bei 38° können 80% des Ferments gewonnen werden. Konservierungsmittel wie Benzoat und Trikresol hemmen vollkommen. Glutathion, Cystin, Cystein, Ergothionin und Phenolindophenol haben keinen Einfluß auf die Aktivität des Ferments. Durch Aluminiumhydroxyd wird es adsorbiert, durch Phosphatpuffer wird es eluiert. Sauerstoff und Luft wirken beschleunigend, Gasgemische ohne Sauerstoff hemmend. Kleine Mengen von Kaliumcyanid hemmen die Aktivität nicht nur, wenn sie gleich zu Anfang, sondern auch, wenn sie im Verlauf der Reaktion zugesetzt werden. Das Phosphation aktiviert das Ferment. Von verschiedenen untersuchten Ionen besitzt allein Phosphat einen deutlich fördernden Effekt, doch konnte kein eigentliches Phosphatoptimum, sondern nur ein optimaler Konzentrationsbereich beobachtet werden. Wenn auch Phosphat die Reaktion begünstigt, ist es doch nicht unentbehrlich für sie. Alkohol und Äther oder eine Mischung beider inaktivieren es. Ebenfalls sind Niederschläge aus saurer, wäßriger Lösung ($p_H = 5{,}0$) inaktiv. Mit Ammoniummagnesiumsulfat kann das Ferment vollkommen ausgesalzen werden.

Die Histaminase wird bei 60° zerstört. Ihr Temperaturoptimum liegt bei 38°. Das p_H-Optimum liegt zwischen 6,9 und 8,0. Die minimale Konzentration, welche auf den Dickdarm noch wirkt, beträgt 10^{-9} (2). Da Sauerstoff beschleunigend wirkt, handelt es sich wohl um einen oxydativen Prozeß. Das Enzym bewirkt eine Aufspaltung des Imidazolringes im Histamin (1). Die enzymatische Histaminspaltung durch Nierenhistaminase ist somit ein oxydativer Vorgang, bei dem ein Äquivalent des wahrscheinlich aus dem Kern stammenden Stickstoffs als NH_3 in Freiheit gesetzt wird. Gleichzeitig entsteht ein Keton ($C_4H_2N_2O_2$), das als Dinitrophenylhydrazon isoliert wurde. Bei Einwirkung des Enzyms auf Histamin entsteht eine schwarzbraune Färbung von melaninähnlichem Charakter, deren Stärke proportional der Stärke der Spaltung ist. Beim Kochen der Ansätze entsteht eine braune Färbung. Wahrscheinlich ist das Enzym ein Häminferment (3).

Wird ein Nieren-Lungenpräparat mit defibriniertem Blut durchströmt, welches Histamin enthält, so wird dieses schnell zerstört und ein Teil im Urin ausgeschieden. Auch unter diesen Bedingungen erfuhr der Histamingehalt der Lunge keine Zunahme, trotzdem die dem Blut zugesetzte und zerstörte Histaminmenge ein Zehnfaches von dem in der Lunge natürlich vorkommenden Histamin ausmachte (4). Die tägliche Verabfolgung von Histaminasepulver (21 Tage lang pro die 2 g Pulver in Gelatinekapseln) hat keinen Einfluß auf die Magensaftsekretion. Über die Wirkung der Histaminase auf die Magensekretion, die durch Histamin oder eine Mahlzeit hervorgerufen wird, machten Atkinson und Ivy Versuche an Hunden mit Pawlowmagen (4). Sie fanden, daß die Injektion von Histaminase allein keinen Einfluß hatte. Histaminase mit Histamin gemischt und sofort dem Tier injiziert, ergab die typische magensekretionserregende Wirkung des Histamins. Wurde Histaminase intravenös injiziert und dann Histamin subkutan gegeben, so ließ sich eine Schwächung der Histaminwirkung nicht erkennen. Die intravenöse Injektion von Histaminase konnte die magensekretionserregende Wirkung einer aus Fleisch und Milch bestehenden Probemahlzeit nicht aufheben (6). Um festzustellen, ob die Histaminase der einzige Schutz des Organismus gegen übermäßige Zufuhr von Histamin ist, stellte A d a r i i (7) Versuche an Ratten und Meerschweinchen an und kam zu folgenden Ergebnissen: Es findet sich nach Zufuhr von Histamin keine Erhöhung des Histaminasegehaltes bei Meerschweinchen, die infolge Gewöhnung eine geringere Empfindlichkeit gegen Histamin zeigen. Verabfolgung von Histamin an Ratten, die stets eine ziemlich hohe Widerstandsfähigkeit gegen Histamin aufweisen, bewirkt keine Erhöhung des Histaminasegehalts. Aus diesen Versuchen kann also geschlossen werden, daß die Histaminase zwar ein wirksamer, aber nicht der einzige Schutz gegen schädliche Histaminmengen ist (6).

Durchströmt man eine Lungenhälfte des Hundes 2 bis 3 Stunden mit defibriniertem Blut, so nimmt der Histamingehalt des Lungengewebes nicht ab, wie aus einem Vergleich mit dem Histamingehalt des Lungengewebes der nicht durchströmten Lungenhälfte hervorgeht. Wird in diese Lungendurchströmung noch eine Niere eingeschaltet, so tritt ebenfalls keine Veränderung im Histamingehalt des Lungen- und Nierengewebes ein. Bei diesem Befund ist zu berücksichtigen, daß die Methode der biologischen Histaminbestimmung nur Änderungen von mindestens 20% erfaßt. Wird die Lunge mit defibriniertem Blut durchströmt und diesem Histamin zugesetzt, so erfährt das in der Lunge natürlich vorkommende Histamin keine Änderung. Es tritt eher eine geringe Zunahme im Histamingehalt des Lungengewebes ein. Bei diesen Durchströmungen mit histaminhaltigem defibriniertem Blut wurde auch eine Verengung der Lungengefäße und eine Erweiterung der Nierengefäße durch Histamin beobachtet (4). Die Durchströmungsflüssigkeit, die aus der Lunge eines Meerschweinchens abfließt, das sich im anaphylaktischen Schock befindet, enthält eine histaminartige Substanz, die durch Histaminase inaktiviert wird (8). Die Ermittlung der

ungespaltenen Histaminmenge erfolgte hierbei nach Versuchen von Mc. Henry und G. Gavin (1), indem die Blutdruckmethode an Katzen in Äthernarkose angewendet wird. Mori (2) hat die Wirkung der Histaminase auf Histamin an Hand der Tonussteigerung des exstirpierten Meerschweinchendickdarms und ebenfalls an der Katze verfolgt.

In eigenen Versuchen wurde der Einfluß einiger Arzneimittel und Gifte auf die Aktivität der Histaminase untersucht, da dies nicht nur theoretisch interessant, sondern mit Rücksicht auf die große biologische Bedeutung des Histamins praktisch klinisch wichtig erschien (9). Zu diesem Zweck wurde das Torantil des Handels als ein Histaminase enthaltendes Präparat Histaminlösungen zugesetzt und festgestellt, ob die Aktivität der Histaminase durch jeweils hinzugefügte Arzneimittel oder Gifte beeinflußt wurde. In Vorversuchen wurde festgestellt, daß bei Zusatz von 2 ccm einer 1 : 35 bzw. 1 : 40 verdünnten Torantillösung zu 20 γ Histamin sich die Wirksamkeit der Histaminase gut prüfen läßt, da bei dieser Konzentration des Ferments und des Substrates im Ansatz nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank (37°) etwa die Hälfte des Histamins zerstört wird, so daß also sowohl ein fördernder wie auch ein hemmender Einfluß auf diesen Prozeß beobachtet werden konnte.

Die quantitative Bestimmung des Histamins erfolgte durch Prüfung des Einflusses auf den Blutdruck von Katzen, die sich in Urethannarkose befanden, unter Vergleich mit der Wirkung einer bekannten Histaminmenge. Um Einflüsse der Wasserstoffionenkonzentration auszuschalten, wurden die Ansätze mit Boratpuffer auf p_H = 7,0 bis 8,0 gepuffert. Im einzelnen enthielt jeder Ansatz 2 ccm Boratpuffer, in dem das jeweils zu untersuchende Arzneimittel oder Gift enthalten war, 2 ccm Histamin (= 40 γ) sowie 2 ccm Torantillösung. Die in mehreren Kontrollen durchgeführten Untersuchungen ergaben folgendes:

Untersuchte Substanz	Menge der untersuchten Substanz	Senkung des Blutdrucks a) *ohne* Zusatz d. untersucht. Substanz in mm Hg.	b) *mit*	Ergebnis
Elityran	2 ccm	44	46	wirkungslos
Pilocarpin	5 mg	41	40	wirkungslos
Chinin	5 mg	35	38	wirkungslos
„	5 „	35	39	wirkungslos
Prostigmin	1 ccm	36	43	Hemmung
Äthylnitrat	2 ccm	42	58	Hemmung
„	2 „	42	56	Hemmung
Natriumnitrit	50 mg	30	63	Hemmung
Kaliumjodid	5 mg	22	27	Hemmung
„	5 „	22	33	Hemmung
Calciumchlorid	5 mg	22	31	Hemmung
„	5 „	27	39	Hemmung
„	5 „	27	44	Hemmung

Untersuchte Substanz	Menge der untersuchten Substanz	Senkung des Blutdrucks a) *ohne* Zusatz d. untersucht Substanz in mm Hg.	b) *mit*	Ergebnis
Kaliumchlorid	10 mg	27	36	Hemmung
„	10 „	27	33	Hemmung
Nitrophenol	5 mg	27	39	Hemmung
„	5 „	27	32	Hemmung
Ergotamin	0,25 mg	31	41	Hemmung
„	0,25 „	31	36	Hemmung
Cebion	1 ccm	36	40	Hemmung
„	1 „	36	42	Hemmung
Glutathion	5 mg	60	68	Hemmung
Sympatol	2 ccm	30	14	Förderung
„	2 „	30	18	Förderung
Magnesiumchlorid	5 mg	37	25	Förderung
„	5 „	37	24	Förderung
Bariumchlorid	5 mg	37	20	Förderung
„	5 „	37	23	Förderung
„	5 „	40	31	Förderung
„	5 „	40	34	Förderung
Natrium arsenicosum	5 mg	41	35	Förderung
Glutathion	5 mg	42	37	Förderung
Eisenchlorür	5 mg	40	31	Förderung
„	5 „	40	34	Förderung
Atropin	5 mg	40	23	Förderung
„	5 „	40	31	Förderung

Wie bereits erwähnt, wird in der Literatur angegeben, daß Glutathion Histaminase nicht beeinflusse. Diese Angabe konnte von uns nicht unbedingt bestätigt werden, indem wir sowohl Förderung wie Hemmung beobachteten.

Die untersuchten Nitro- und Nitritverbindungen wirkten hemmend, desgleichen Vitamin C, Kaliumjodid und Kaliumchlorid. Interessant ist, daß Calciumchlorid die Histaminase hemmte, während Magnesiumchlorid, Bariumchlorid und Natrium arsenicosum sowie Sympatol sie förderten. Aus diesem Befund ergeben sich vielleicht therapeutische Möglichkeiten der Behandlung von Zuständen, die auf eine Vergiftung durch Histamin zurückzuführen sind. In gleicher Weise dürfte die aktivierende Wirkung von Ferrochlorid zu beurteilen sein, die in guter Übereinstimmung mit dem Hämincharakter des Ferments steht, ebenso diejenige des Atropins.

Zusammenfassung.

1. Es wurde über die Befunde berichtet, die bisher in der Literatur über die Natur und Wirkungsweise der Histaminase mitgeteilt wurden.

2. In eigenen Untersuchungen wurde festgestellt, daß in den verwendeten Konzentrationen und unter den geschilderten Versuchsbedingungen Elityran, Pilocarpin und Chinin wirkungslos waren. Äthylnitrat, Natriumnitrit, Nitrophenol, Vitamin C, Kaliumjodid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid sowie Ergotamin hemmten die Aktivität des Ferments, während Sympatol, Magnesiumchlorid, Bariumchlorid, Natrium arsenicosum, Eisenchlorür und Atropin sie förderten.

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. Keeser für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

LITERATURVERZEICHNIS.

1. *Mc. Henry, Earl Willard, G. Gavin:* Ref. Ber. ges. Phys., *91,* 192 (1936); *71,* 124 (1933); *72,* 730 (1933); *72,* 730 (1933); *63,* 175 (1932).
2. *Mori, N.:* Ref. Ber. ges. Phys., *88,* 285 (1935).
3. *Edlbacher, S.,* und *A. Zeller:* Ref. Ber. ges. Phys., *102,* 479 (1937).
4. *Mc. Gregor, A. G.,* und *S. Peat:* Bef. Ber. ges. Phys., *73,* 277 (1935).
5. *Biguria, F.,* und *A. Canzanelli:* Ref. Ber. ges. Phys., *84,* 588 (1935).
6. *Atkinson, A. I.,* und *A. C. Ivy:* Ref. Ber. ges. Phys., *79,* 355 (1934).
7. *Adarii, F.:* Ref. Ber. ges. Phys., *105,* 167 (1938).
8. *Daly, I., de Burgh* und *H. Schild:* Ref. Ber. ges. Phys., *88,* 653 (1935).
9. *W. Feldberg* und *E. Schilf:* Histamin: Seine pharmakologische und Bedeutung für die Humoralphysiologie. Berlin, Verlag von Julius Springer, 1930.

LEBENSLAUF.

Am 19. Juni 1913 wurde ich in Pillau als Tochter des Fleischermeisters Fritz Treptau geboren. Nach drei Jahren Vorschule besuchte ich die Höhere Mädchenschule bis Obertertia. Anschließend besuchte ich die Staatliche Oberrealschule in Pillau, wo ich im Frühjahr 1933 meine Reifeprüfung bestand. Ich studierte in Hamburg Zahnmedizin und bestand im Frühjahr 1936 die zahnärztliche Vorprüfung. Nach Beendigung der vier klinischen Semester bestand ich im Frühjahr 1938 das zahnärztliche Staatsexamen.

Margarete Treptau.